Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 13 • numéro 3 • juillet 2003

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_adverse_newsletter_f.html

Dans ce numéro

Gatifloxacine (Tequin^MC) : hypoglycémie et hyperglycémie 1
Syndrome sérotoninergique 3
Sommaire des avis 4
Présentation de cas : levure de riz rouge et rhabdomyolyse 5

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf

Gatifloxacine (Tequin^MC) : hypoglycémie et hyperglycémie

La gatifloxacine (Tequin^MC) est une fluoroquinolone antibactérienne à large spectre qui agit contre les micro-organismes aérobies et anaérobies gram-négatifs et gram-positifs et qui est aussi efficace contre les micro-organismes atypiques importants sur le plan clinique[1]. La base de données de Santé Canada sur les notifications spontanées d'effets indésirables indique qu'on a signalé des cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie plus souvent avec la gatifloxacine qu'avec d'autres quinolones antibiotiques. On a aussi publié des rapports de cas d'hypoglycémie associés à la gatifloxacine[2-5]. Récemment, la monographie canadienne du Tequin^MC a fait l'objet d'une mise à jour suite aux signalements de troubles sérieux de l'homéostase du glucose qui ont menacé la vie dans certains cas[1].

Santé Canada a reçu 28 notifications d'anomalies du métabolisme du glucose associées à la gatifloxacine (44 % du total des notifications reçues au sujet du médicament) du 21 février 2001 (date de commercialisation au Canada) au 28 février 2003 : on a signalé 19 cas d'hypoglycémie, 7 d'hyperglycémie et 2 à la fois d'hypoglycémie et d'hyperglycémie (Tableau 1). Vingt-cinq de ces cas impliquaient des patients atteints de diabète type 2 (déterminé en fonction des antécédents du patient ou selon les médicaments concomitants qu'il prenait), 2 patients n'étaient pas diabétiques et l'on ne connaissait pas le statut diabétique dans 1 cas. Les 28 cas étaient sérieux et 19 des patients ont été hospitalisés ou ont effectué un séjour prolongé à l'hôpital suite à l'effet indésirable. Les deux patients qui sont morts (86 et 102 ans) avaient de l'hyperglycémie, n'avaient aucun antécédent de diabète et présentaient une baisse de la fonction rénale au moment de la réaction.

On a noté l'utilisation concomitante d'agents hypoglycémiants dans 18 des 19 cas où l'on a signalé une hypoglycémie. On ne connaît pas le mécanisme exact de l'hypoglycémie, mais les hypothèses incluent une augmentation possible de la concentration sérique de l'insuline à la suite de l'administration de la gatifloxacine, ou une interaction possible entre le glyburide et la gatifloxacine[2-5].

Une étude postcommercialisation de la gatifloxacine qui a porté sur plus de 15 000 patients a signalé une incidence d'événements hypoglycémiques de 0,3 pour 1000 patients non diabétiques et de 6,4 pour 1000 patients diabétiques[1]. Les taux correspondants d'hyperglycémie s'établissaient à 0,07 pour 1000 et 13 pour 1000. Tous ces cas ont été réversibles après l'administration du traitement approprié, qui a consisté notamment à cesser d'administrer la gatifloxacine[1].

Geneviève Létourneau, BPharm; Heather Morrison, BSc, MLIS; Marielle McMorran, BSc, BScPharm, Santé Canada

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, abonnez-vous à la liste d'envoi ***Info_Prod_Santé***. ***Rendez-vous*** à l'adresse ***www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html***.

Direction générale des produits de santé et des aliments
Direction des produits de santé commercialisés

Références

1. *Tequin^MC, comprimés de gatifloxacine* [monographie du produit]. Montréal : Bristol-Myers Squibb Canada Inc.; 24 décembre 2002.
2. Parilo MA. Gatifloxacin-associated hypoglycemia. *J Pharm Technol* 2002;18:319-20.
3. Hussein G, Perkins LT, Sternberg M, Bland C. Gatifloxacin-induced hypoglycemia: a case report and review of the literature. *Clin Res Regul Aff* 2002;19(4):333-9.
4. Baker SE, Hangii MC. Possible gatifloxacin-induced hypoglycemia. *Ann Pharmacother* 2002;36:1722-6.
5. Menzies DJ, Dorsainvil PA, Cunha BA, Johnson DH. Severe and persistent hypoglycemia due to gatifloxacin interaction with oral hypoglycemia agents. *Am J Med* 2002;113(3):232-4.
6. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. *JAMC* 1998;159(8 suppl):S1-31.

Points clés[1]

- On a signalé des cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie après l'utilisation de la gatifloxacine, habituellement, mais pas toujours, chez des patients diabétiques.
- L'hypoglycémie apparaît souvent dans les 24 heures suivant le début de la thérapie et habituellement dans les 3 jours. On a signalé ces effets chez des patients diabétiques qui prenaient des hypoglycémiants oraux contenant ou non des sulfonylurés.
- La plupart des réactions d'hyperglycémie se sont produites de 4 à 10 jours après le début de la thérapie. Les patients très âgés (> 75 ans) qui peuvent avoir un diabète non diagnostiqué, une baisse de fonction rénale liée à l'âge ou des problèmes médicaux sous-jacents, ou qui prennent en même temps des médicaments associés à l'hyperglycémie, peuvent être particulièrement à risque.
- Il faudrait surveiller attentivement les taux de glycémie lorsqu'on fait prendre de la gatifloxacine à des patients diabétiques.
- Il faut mettre fin à la thérapie à la gatifloxacine et entreprendre le traitement approprié immédiatement lorsque des signes ou symptômes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie font leur apparition.
- La gatifloxacine est excrétée principalement par les reins et c'est pourquoi on recommande une dose réduite chez les patients qui ont une clairance de la créatinine de moins de 0,67 mL/s (40 mL/min).
- Il faut informer les patients de ces effets indésirables possibles avec la gatifloxacine.

Tableau 1 : Notifications d'effets indésirables (EI) soupçonnés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie associés à la gatifloxacine (Tequin^MC) reçues par Santé Canada du 21 février 2001 au 28 février 2003*

Variable	Hypoglycémie *n = 19*	Hyperglycémie *n = 7*	Hypoglycémie et hyperglycémie *n = 2*
Âge moyen (et plages d'âge) des patients, années	74 (49–87)	75 (52–102)	70 (61–79)
Ratio femmes:hommes	1:1	4:3	1:1
Valeur du glucose sanguin signalée, mmol/L†	1,4–3,8	15–58	3,0–14
Moment d'apparition de l'effet suite à l'initiation de la thérapie à la gatifloxacine (nombre de notifications)	< 24 h (16) 24–72 h (2) > 72 h (1)	< 4 d (3) 4–10 d (4)	< 24 h (2)
Effets signalés‡ (nombre d'EI)	Hypoglycémie (18), tremblements (2), coma hypoglycémique (1), élévation de l'ANP (créatinine sérique) (1), confusion (1), paresthésie (1), dyspnée (1), nausées (1), convulsions (1), ataxie (1)	Hyperglycémie (7), déshydratation (2), élévation de l'osmolalité plasmatique (2), élévation de l'ANP (créatinine sérique) (2), anomalie de la fonction rénale (2), coma diabétique (1), malaise (1), anomalie des électrolytes (1), insuffisance respiratoire (1), tachycardie (1), atélectasie (1), bloc de branche du faisceau de His (1), insuffisance cardiaque (1), confusion (1), polydipsie (1), polyurie (1), nausées (1)	Hypoglycémie (2), hyperglycémie (2)
Issue signalée, nombre de notifications	Rétablie : 17 Inconnue : 2	Rétablie : 5 Décès : 2	Rétablie : 1 Pas encore rétablie : 1
Antécédents de diabète, nombre de notifications	Type 2 : 18 Inconnus : 1	Type 2 : 5 Aucun : 2	Type 2 : 2
Utilisation concomitante d'un agent hypoglycémiant, nombre de notifications§	18	2	2
Clairance de la créatinine < 0,67 mL/s (40 mL/min), nombre de notifications¶	8	3	–

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et que l'on ne connaît pas l'exposition totale des patients.**

†La plage normale de la glycémie à jeun ou avant le repas est de 3,8–6,1 mmol/L chez les patients non diabétiques. La plage visée chez les patients diabétiques est de 4–7 mmol/L[5]

‡Chaque notification d'EI peut contenir plusieurs effets. La terminologie est fondée sur le «terme préconisé» de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans son *Dictionnaire des effets indésirables* (WHOART).

§Agents hypoglycémiants : glyburide, glicazide, tolbutamide ou insuline.

¶On a signalé la fonction rénale dans 13 des 28 cas : baisse de la fonction rénale (11), fonction rénale dans la plage normale (2), et inconnue (15).

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une affection qui peut mettre la vie en danger et est causé par une activité sérotoninergique excessive. Il se produit habituellement lorsque l'on combine deux agents modificateurs de la sérotonine ou plus, mais il a aussi été signalé avec un seul agent[1]. Par exemple, l'utilisation concomitante de mépéridine, de certains médicaments antimigraineux (p. ex., triptans), de dextrométhorphane (DM) et de sibutramine peut provoquer des symptômes d'excès de sérotonine chez les patients traités par des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)[2,3]. Le Tableau 1 contient la liste de certains des produits qui accroissent l'activité sérotoninergique.

Du 1er janvier 1998 au 30 décembre 2002, Santé Canada a reçu 53 notifications soupçonnées de syndrome sérotoninergique. On a signalé le syndrome sérotoninergique le plus souvent avec l'utilisation d'ISRS (33), d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (10) et de la venlafaxine (9). Certaines de ces notifications portaient sur des combinaisons de ces médicaments. Quatre des 53 cas ont été mortels.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste souvent tôt après le début de la thérapie sérotoninergique ou des modifications de celle-ci, soit en moins de 24 heures chez environ 75 % des patients[1,2,4]. Le syndrome est diagnostiqué sur le plan clinique en présence d'une exposition connue à des agents sérotoninergiques, lorsque des signes et symptômes particuliers se manifestent et qu'il n'y a pas d'autres problèmes médicaux ou psychiatriques[1,5]. La présentation clinique est habituellement caractérisée par la triade des changements de la cognition ou du comportement (confusion, agitation, léthargie, coma), l'instabilité du système nerveux autonome (hyperthermie, tachycardie, diaphorèse, nausées, vomissements, diarrhée, pupilles dilatées) et des changements neuromusculaires (myoclonies, hyperréflexie, tremblements)[1,4,5]. L'éventail des symptômes et le degré de gravité sont vastes[2]. Des similitudes entre le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent poser aux cliniciens un défi sur le plan du diagnostic dans les cas où l'on utilise en même temps des médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques[2]. Le syndrome sérotoninergique se résorbe souvent de lui-même et l'issue est bonne, particulièrement si on le reconnaît tôt, si l'on interrompt le traitement aux agents sérotoninergiques soupçonnés et si l'on fournit des soins de soutien[1,4].

Divers mécanismes (p. ex., augmentation de la synthèse de la 5-HT, augmentation de la libération de la 5-HT, inhibition du recaptage de la 5-HT, inhibition du métabolisme de la 5-HT, stimulation des récepteurs postsynaptiques) élèvent la concentration de sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT)[2]. Les interactions par lesquelles des médicaments, des produits naturels ou des aliments inhibent le métabolisme et l'excrétion des agents sérotoninergiques peuvent aussi provoquer le syndrome sérotoninergique en augmentant la concentration de ces médicaments sérotoninergiques (p. ex., on a signalé un cas de syndrome sérotoninergique après l'utilisation concomitante de citalopram et de clarithromycine[6]). On a aussi signalé des symptômes du syndrome sérotoninergique en présence d'utilisation concomitante d'antagonistes de récepteurs de la 5-HT, (p. ex., dolasétron, granisétron, ondansétron) et d'agents sérotoninergiques (p. ex., fentanyl, mirtazapine, paroxétine, sertraline)[7,8]. On a signalé aussi une toxicité possible à la sérotonine après le retrait de la clozapine, antagoniste des récepteurs de la 5-HT_{2A}, chez un patient qui prenait un agent sérotoninergique (clomipramine)[9].

Exemple de cas : sibutramine et syndrome sérotoninergique

La sibutramine (Meridia®), inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine, est un agent antiobésité[3]. Santé Canada a reçu 87 notifications d'effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de la sibutramine de février 2001, date de sa commercialisation au Canada, jusqu'au 31 décembre 2002. Dans 3 des 87 cas, on a signalé un syndrome sérotoninergique. Dans un cas, le patient prenait de la sibutramine en même temps que de la fluoxétine. Dans le deuxième cas, le sujet prenait de la sibutramine avec de la sertraline, mais il a cessé de prendre de la sertraline deux jours avant l'apparition des symptômes. Dans le troisième, on n'a signalé la prise d'aucun médicament concomitant. Il n'y

Tableau 1 : Produits qui favorisent l'activité sérotoninergique*

Analgésiques
Codéine, fentanyl, mépéridine, pentazocine

Antidépresseurs
IMAO
Moclobémide, phénelzine, tranylcypromine
ISRS
Citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
Antidépresseurs tricycliques
Amitriptyline, clomipramine, désipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline
Autres
Bupropion, mirtazapine, néfazodone, trazodone, venlafaxine

Antiparkinsoniens
Amantadine, bromocriptine, lévodopa, sélégiline

Drogues illicites
Cocaïne, amphétamines hallucinogènes comme, notamment, MDMA («ecstasy»), LSD, mescaline

Thérapie antimigraineuse
Dihydroergotamine, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan

Divers
Bromphéniramine, buspirone, carbamazépine, dextramphétamine, dextrométhorphan, L-tryptophane, lithium, phentermine, réserpine, sibutramine, millepertuis, tétrabenazine

Note : On a aussi signalé des cas de syndrome sérotoninergique avec l'utilisation de dextropropoxyphène, dropéridol et métoclopramide[11], linézolide[4] et antagonistes de la 5-HT_3 (dolasétron, granisétron, ondansétron)[7,8]. On a signalé un lien entre les antipsychotiques atypiques (clozapine, olanzapine, rispéridone) et le syndrome sérotoninergique lorsqu'on les utilise en combinaison avec des agents sérotoninergique[1,9,12].

Note : IMAO = inhibiteur de la monoamine oxydase, ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, MDMA = méthylenedioxy-méthamphétamine, LSD = diethylamide de l'acide lysergique.
*Cette liste n'est pas exhaustive, car elle ne contient pas certains produits non commercialisés au Canada (p. ex., dexfenfluramine, fenfluramine, isocarboxazide, tramadol). On a dressé cette liste à partir de renseignements contenus dans des documents de référence 1, 2, 10 et 11.

a eu aucune notification d'issue fatale.

L'utilisation concomitante de la sibutramine et d'autres agents qui ont un effet sur l'activité sérotoninergique comme les IMAO, les médicaments qui agissent centralement pour le traitement des troubles psychiatriques (p. ex., antidépresseurs, antipsychotiques) ou les herbes médicinales (p. ex., millepertuis), est contre-indiquée dans la monographie canadienne du Meridia®[3]. Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption de l'administration de ces médicaments et le début du traitement à la sibutramine[3]. Dans le cas de la fluoxétine, la période d'attente est de cinq semaines[3]. En dépit de ces contre-indications, dans 8 des 87 cas où l'on a soupçonné la sibutramine, on a signalé l'utilisation concomitante d'ISRS (citalopram [1], fluoxétine [1], fluvoxamine [1], sertraline [3]) et d'autres médicaments sérotoninergiques (amitriptyline [1], lithium [1]).

Pascale Springuel, BPharm; Marielle McMorran, BSc, BScPharm, Santé Canada

Références

1. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79:201-9.
2. Ener RA, Meglathery SB, VanDecker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4(1):63-74.
3. *Monographie Meridia®, chlorhydrate de sibutramine monohydraté, capsules* [monographie du produit]. Saint-Laurent (Qué.) : Laboratoires Abbott Ltée; 6 septembre 2002.
4. Langford NJ. Serotonin syndrome. *Adverse Drug React Bull* 2002;217:831-4.
5. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *JAMC* 2003;168(11):1439-42.
6. Citalopram (Celexa®) et clarithromycine (Biaxin®) : interaction. *Bull Can EIM* 2000;10(3):4. [Aussi dans le *JAMC* 2000;163(1):96.]
7. Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT, antagonist agents. *Psychosomatics* 2001;42(3):258-60.
8. Sorscher SM. Probable serotonin syndrome variant in a patient receiving a selective serotonin reuptake inhibitor and a 5-HT, receptor antagonist. *J Psychopharmacol* 2002;16(2):191.
9. Zerjav-Lacombe S, Dewan V. Possible serotonin syndrome associated with clomipramine after withdrawal of clozapine. *Ann Pharmacother* 2001;35(2):180-2.
10. Linden CH, Burns MJ. Poisoning and drug overdosage. Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. *Harrison's principles of internal medicine*. 15e édition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2595-616.
11. Serotonin syndrome. Dans : Chang W, Hurlbut KM, POISINDEX Editorial Staff. *Serotonin syndrome — toxicological managements*. POISINDEX System, Greenwood Village (CO) : Micromedex; 1974–2003.
12. Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics [lettre]. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):672-3.

Points clés

- La prise en charge réussie du syndrome sérotoninergique repose sur la prévention, la détection précoce, le traitement rapide par l'arrêt des agents sérotoninergiques soupçonnés et l'administration de soins de soutien[1,5].
- L'utilisation concomitante d'agents inhibiteurs du métabolisme d'un médicament sérotoninergique peut provoquer son accumulation et doit être considérée comme un facteur susceptible de déclencher le syndrome sérotoninergique.
- On encourage les professionnels de la santé à consulter les monographies des produits sérotoninergiques pour y trouver les contre-indications et des recommandations sur les périodes d'élimination lorsqu'on change d'agent sérotoninergique.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés depuis le 18 février 2003
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_archives_f.html)

Date	Produit/sujet	Sujet et type
27 mai	Hua Fo Vigor-Max	Santé Canada avise la population de ne pas utiliser le produit Hua Fo Vigor-Max — Information aux consommateurs
23 mai	Des ventilateurs Servo 300 / 300A	Avis important aux utilisateurs des ventilateurs Servo 300 / 300A de Siemens — Siemens Canada limitée — Avis aux professionnels de la santé
8 mai	Seavite	Mise en garde de Santé Canada contre l'utilisation des produits Seavite contenant de l'iode — Information aux consommateurs
29 avr.	SRAS	Santé Canada conseille aux Canadiens de se méfier des produits au sujet desquels on affirme qu'ils peuvent assurer une protection contre le SRAS ou le traiter — Information aux consommateurs
2 et 28 avr.	Thérapie diathermique	Santé Canada informe les Canadiens et les Canadiennes de l'existence d'une interaction dangereuse entre la thérapie diathermique et les électrodes métalliques implantées — Avis aux hôpitaux et information aux consommateurs
14 et 17 avr.	Permax®	Information importante de sécurité sur le risque de problèmes valvulaires cardiaques pour les patients prenant Permax® — Eli Lilly Canada Inc. et Draxis Health Inc. — Avis aux professionnels de la santé et information aux consommateurs
10 avr.	Diane®-35	Mise en garde — Diane®-35 et le risque de thromboembolie veineuse — Berlex Canada inc. — Avis aux professionnels de la santé et information aux consommateurs
1er avr.	Fragmin®	Clarification relative à la posologie recommandée pour Fragmin® (daltéparine sodique injectable) — Pharmacia Canada inc. — Avis aux professionnels de la santé
18 mars	Diéthylstilbestrol (DES)	Mise au point sur le diéthylstilbestrol (DES) et le risque de complications génitales et obstétricales — Avis aux professionnels de la santé
12 mars	Ethyol®	Renseignements importants concernant Ethyol® (amifostine) et des réactions cutanées sévères — Avis aux professionnels de la santé
5 mars et 28 févr.	Zoloft®	Nouveaux renseignements concernant les risques liés à l'emploi concomitant de Zoloft® et du pimozide — Pfizer Canada Inc. — Avis aux professionnels de la santé et information aux consommateurs
28 févr.	Meridia®	Santé Canada présente au public ses conclusions sur le profil d'innocuité de Meridia® (sibutramine) — Information aux consommateurs
19 févr.	Rapamune®	Nouvelle mise en garde concernant Rapamune® (sirolimus) et la déhiscence anastomotique bronchique, avec des cas de mortalité — Wyeth Pharmaceutiques — Avis aux professionnels de la santé

Inscrivez-vous à la liste ***Info_Prod_Santé*** de Santé Canada pour recevoir par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé.
Rendez-vous à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html**.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Comment déclarer un effet indésirable

Pour signaler un effet indésirable (EI) présumé associé à des produits thérapeutiques offerts sur le marché au Canada, les professionnels de la santé doivent remplir une copie du Formulaire de déclaration des EI (voir page 6) et le faire parvenir au centre régional ou au centre national des EI (voir les adresses ci-dessous) par la poste ou par télécopieur sans frais (866 678-6789). Vous pouvez aussi vous procurer ce formulaire auprès de votre centre régional ou au centre national des EI, dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS) du Canada ou encore à l'adresse web suivante : www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf.

Colombie-Britannique
Centre régional des EI de la Colombie-Britannique
a/s Centre d'information sur les médicaments
et les poisons de la Colombie-Britannique
1081 rue Burrard
Vancouver (Colombie-Britannique) V6Z 1Y6
Tél : 604 806-8625; Téléc. : 604 806-8262
adr@dpic.ca

Saskatchewan
Centre régional des EI de Saskatchewan
a/s Service d'information sur les médicaments
de Saskatchewan
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 5C9
Tél : 306 966-6329; Téléc. : 306 966-2286
vogt@duke.usask.ca

Ontario
Centre régional des EI de l'Ontario
a/s Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339 rue Windermere
London (Ontario) N6A 5A5
Tél : 519 663-8801;
Téléc. : 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional des EI du Québec
a/s Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Tél : 514 338-2961;
Téléc. : 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional des EI de l'Atlantique
a/s Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
2421–1796 rue Summer
Halifax (Nouvelle Écosse) B3H 3A7
Tél : 902 473-7171; Téléc. : 902 473-8612
adr@cdha.nshealth.ca

Autres provinces et territoires
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Édifice Finance, Pré Tunney
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Tél : 613 957-0337; Téléc. : 613 957-0335
Sans frais : Tél 866 234-2345; Téléc. 866 678-6789

Présentation de cas

Les cas récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Veuillez signaler tout effet semblable.

Levure de riz rouge et rhabdomyolyse

Dans un rapport publié sur un cas de rhabdomyolyse chez une femme de 28 ans en condition stable suivant une transplantation rénale, on a attribué le problème à la présence de levure de riz rouge (*Monascus purpureus*) dans un produit naturel[1]. Après la transplantation, elle a eu de l'hypertension, de l'hyperlipidémie et de l'obésité, notamment. La patiente avait une créatinine sérique de référence de 150 µmol/L (la normale est de 60–120 µmol/L) et prenait de la cyclosporine, de l'azathioprine, de la prednisone, de l'énalapril, du diltiazem à action prolongée et de la famotidine. Elle a refusé une thérapie aux statines lorsque l'intervention alimentaire n'a pas réduit sa lipidémie. Sans informer ses professionnels de la santé, la patiente a commencé à prendre un produit naturel contenant du riz fermenté avec de la levure rouge, du β-sitostérol, de la racine de sauge rouge (*Salvia miltiorrhiza*) et du bulbe d'ail (*Allium sativum*) pour essayer de faire baisser «naturellement» son cholestérol. Les analyses sanguines de routine ont démontré une concentration sérique de créatine phosphokinase (CPK) de 1050 U/L (normale : < 130 U/L). Une nouvelle analyse a montré une valeur CPK de 2600 U/L, mais la patiente a nié avoir des symptômes musculaires. Lorsqu'on l'a questionnée plus à fond, elle a admis qu'elle prenait le produit naturel depuis deux mois et on lui a demandé de le cesser. La valeur de la CPK a diminué à 600 U/L en deux semaines et elle est demeurée en bonne santé sur le plan clinique.

Le riz fermenté avec de la levure rouge contient plusieurs types d'acides méviniques, y compris le monacolin K, identique à la lovastatine. Il est connu que la lovastatine est associée à la myopathie et des élévations des concentrations de CPK. On sait que la cyclosporine nuit au métabolisme de certaines statines au niveau de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 dans le foie, ce qui entraîne une élévation des concentrations de statines. Les auteurs ont posé comme hypothèse que cette interaction est à l'origine de l'effet indésirable que l'on a constaté chez la patiente[1].

Référence

1. Prasad GVR, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002;74(8):1200-1.

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Téléphone 613 957-0337
Télécopieur 613 957-0335

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Rédactrices
Ann Sztuke-Fournier, BPharm
Marielle McMorran, BSc, BScPharm

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres EI régionaux et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse cadrmp@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2003. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-13-3F

Affranchissement au tarif postal américain des périodiques payé à Champlain (NY) et ailleurs.

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

a eu aucune notification d'issue fatale.

L'utilisation concomitante de la sibutramine et d'autres agents qui ont un effet sur l'activité sérotoninergique comme les IMAO, les médicaments qui agissent centralement pour le traitement des troubles psychiatriques (p. ex., antidépresseurs, antipsychotiques) ou les herbes médicinales (p. ex., millepertuis), est contre-indiquée dans la monographie canadienne du Meridia®[3]. Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption de l'administration de ces médicaments et le début du traitement à la sibutramine[3]. Dans le cas de la fluoxétine, la période d'attente est de cinq semaines[3]. En dépit de ces contre-indications, dans 8 des 87 cas où l'on a soupçonné la sibutramine, on a signalé l'utilisation concomitante d'ISRS (citalopram [1], fluoxétine [1], fluvoxamine [1], sertraline [3]) et d'autres médicaments sérotoninergiques (amitriptyline [1], lithium [1]).

Pascale Springuel, BPharm, Marielle McMorran, BSc, BScPharm, Santé Canada

Références

1. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79:201-9.
2. Ener RA, Meglathery SB, VanDecker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4(1):63-74.
3. *Monographie Meridia®, chlorhydrate de sibutramine monohydraté, capsules* [monographie du produit]. Saint-Laurent (Qué.) : Laboratoires Abbott Ltée; 6 septembre 2002.
4. Langford NJ. Serotonin syndrome. *Adverse Drug React Bull* 2002;217:831-4.
5. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *JAMC* 2003;168(11):1439-42.
6. Citalopram (Celexa®) et clarithromycine (Biaxin®) : interaction. *Bull Can EIM* 2000;10(3):4. [Aussi dans le *JAMC* 2000;163(1):96.]
7. Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT, antagonist agents. *Psychosomatics* 2001;42(3):258-60.
8. Sorscher SM. Probable serotonin syndrome variant in a patient receiving a selective serotonin reuptake inhibitor and a 5-HT, receptor antagonist. *J Psychopharmacol* 2002;16(2):191.
9. Zerjav-Lacombe S, Dewan V. Possible serotonin syndrome associated with clomipramine after withdrawal of clozapine. *Ann Pharmacother* 2001;35(2):180-2.
10. Linden CH, Burns MJ. Poisoning and drug overdosage. Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. *Harrison's principles of internal medicine*. 15e édition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2595-616.
11. Serotonin syndrome. Dans : Chang W, Hurlbut KM, POISINDEX Editorial Staff. *Serotonin syndrome — toxicological managements*. POISINDEX System. Greenwood Village (CO) : Micromedex; 1974–2003.
12. Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. [lettre]. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):672-3.

Points clés

- La prise en charge réussie du syndrome sérotoninergique repose sur la prévention, la détection précoce, le traitement rapide par l'arrêt des agents sérotoninergiques soupçonnés et l'administration de soins de soutien[1,5].
- L'utilisation concomitante d'agents inhibiteurs du métabolisme d'un médicament sérotoninergique peut provoquer son accumulation et doit être considérée comme un facteur susceptible de déclencher le syndrome sérotoninergique.
- On encourage les professionnels de la santé à consulter les monographies des produits sérotoninergiques pour y trouver les contre-indications et des recommandations sur les périodes d'élimination lorsqu'on change d'agent sérotoninergique.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés depuis le 18 février 2003
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_f.html)

Date	Produit/sujet	Sujet et type
27 mai	Hua Fo Vigor-Max	Santé Canada avise la population de ne pas utiliser le produit Hua Fo Vigor-Max — Information aux consommateurs
23 mai	Des ventilateurs Servo 300 / 300A	Avis important aux utilisateurs des ventilateurs Servo 300 / 300A de Siemens — Siemens Canada limitée — Avis aux professionnels de la santé
8 mai	Seavite	Mise en garde de Santé Canada contre l'utilisation des produits Seavite contenant de l'iode — Information aux consommateurs
29 avr.	SRAS	Santé Canada conseille aux Canadiens de se méfier des produits au sujet desquels on affirme qu'ils peuvent assurer une protection contre le SRAS ou le traiter — Information aux consommateurs
2 et 28 avr.	Thérapie diathermique	Santé Canada informe les Canadiens et les Canadiennes de l'existence d'une interaction dangereuse entre la thérapie diathermique et les électrodes métalliques implantées — Avis aux hôpitaux et information aux consommateurs
14 et 17 avr.	Permax®	Information importante de sécurité sur le risque de problèmes valvulaires cardiaques pour les patients prenant Permax® — Eli Lilly Canada Inc. et Draxis Health Inc. — Avis aux professionnels de la santé et information aux consommateurs
10 avr.	Diane®-35	Mise en garde — Diane®-35 et le risque de thromboembolie veineuse — Berlex Canada Inc. — Avis aux professionnels de la santé et information aux consommateurs
1er avr.	Fragmin®	Clarification relative à la posologie recommandée pour Fragmin® (daltéparine sodique injectable) — Pharmacia Canada Inc. — Avis aux professionnels de la santé
18 mars	Diéthylstilbestrol (DES)	Mise au point sur le diéthylstilbestrol (DES) et le risque de complications génitales et obstétricales — Avis aux professionnels de la santé
12 mars	Ethyol®	Renseignements importants concernant Ethyol® (amifostine) et des réactions cutanées sévères — Avis aux professionnels de la santé
5 mars et 28 févr.	Zoloft®*	Nouveaux renseignements concernant les risques liés à l'emploi concomitant de Zoloft®* et du pimozide — Pfizer Canada Inc. — Avis aux professionnels de la santé et information aux consommateurs
28 févr.	Meridia®	Santé Canada présente au public ses conclusions sur le profil d'innocuité de Meridia® (sibutramine) — Information aux consommateurs
19 févr.	Rapamune®	Nouvelle mise en garde concernant Rapamune® (sirolimus) et la déhiscence anastomotique bronchique, avec des cas de mortalité — Wyeth Pharmaceutiques — Avis aux professionnels de la santé

Inscrivez-vous à la liste ***Info Prod Santé*** de Santé Canada pour recevoir par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé.
Rendez-vous à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html**.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Comment déclarer un effet indésirable

Pour signaler un effet indésirable (EI) présumé associé à des produits thérapeutiques offerts sur le marché au Canada, les professionnels de la santé doivent remplir une copie du Formulaire de déclaration des EI (voir page 6) et le faire parvenir au centre régional ou au centre national des EI (voir les adresses ci-dessous) par la poste ou par télécopieur sans frais (866 678-6789). Vous pouvez aussi vous procurer ce formulaire auprès de votre centre régional ou au centre national des EI, dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS) du Canada ou encore à l'adresse web suivante : www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf.

Colombie-Britannique
Centre régional des EI de la Colombie-Britannique
a/s Centre d'information sur les médicaments
et les poisons de la Colombie-Britannique
1081 rue Burrard
Vancouver (Colombie-Britannique) V6Z 1Y6
Tél : 604 806-8625; Télec. : 604 806-8262
adr@dpic.ca

Saskatchewan
Centre régional des EI de Saskatchewan
a/s Service d'information sur les médicaments
de Saskatchewan
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 5C9
Tél : 306 966-6329; Télec. : 306 966-2286
vogt@duke.usask.ca

Ontario
Centre régional des EI de l'Ontario
a/s Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339 rue Windermere
London (Ontario) N6A 5A5
Tél : 519 663-8801;
Télec. : 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional des EI du Québec
a/s Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Tél : 514 338-2961;
Télec. : 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional des EI de l'Atlantique
a/s Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
2421–1796 rue Summer
Halifax (Nouvelle Écosse) B3H 3A7
Tél : 902 473-7171; Télec. : 902 473-8612
adr@cdha.nshealth.ca

Autres provinces et territoires
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Édifice Finance, Pre Tunney
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Tél : 613 957-0337; Télec. : 613 957-0335
Sans frais : Tél 866 234-2345; Télec. 866 678-6789

Présentation de cas

Les cas récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Veuillez signaler tout effet semblable.

Levure de riz rouge et rhabdomyolyse

Dans un rapport publié sur un cas de rhabdomyolyse chez une femme de 28 ans en condition stable suivant une transplantation rénale, on a attribué le problème à la présence de levure de riz rouge (*Monascus purpureus*) dans un produit naturel[1]. Après la transplantation, elle a eu de l'hypertension, de l'hyperlipidémie et de l'obésité, notamment. La patiente avait une créatinine sérique de référence de 150 µmol/L (la normale est de 60–120 µmol/L) et prenait de la cyclosporine, de l'azathioprine, de la prednisone, de l'énalapril, du diltiazem à action prolongée et de la famotidine. Elle a refusé une thérapie aux statines lorsque l'intervention alimentaire n'a pas réduit sa lipidémie. Sans informer ses professionnels de la santé, la patiente a commencé à prendre un produit naturel contenant du riz fermenté avec de la levure rouge, du β-sitostérol, de la racine de sauge rouge (*Salvia miltiorrhiza*) et du bulbe d'ail (*Allium sativum*) pour essayer de faire baisser «naturellement» son cholestérol. Les analyses sanguines de routine ont démontré une concentration sérique de créatine phosphokinase (CPK) de 1050 U/L (normale : < 130 U/L). Une nouvelle analyse a montré une valeur CPK de 2600 U/L, mais la patiente a nié avoir des symptômes musculaires. Lorsqu'on l'a questionnée plus à fond, elle a admis qu'elle prenait le produit naturel depuis deux mois et on lui a demandé de le cesser. La valeur de la CPK a diminué à 600 U/L en deux semaines et elle est demeurée en bonne santé sur le plan clinique.

Le riz fermenté avec de la levure rouge contient plusieurs types d'acides méviniques, y compris le monacolin K, identique à la lovastatine. Il est connu que la lovastatine est associée à la myopathie et des élévations des concentrations de CPK. On sait que la cyclosporine nuit au métabolisme de certaines statines au niveau de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 dans le foie, ce qui entraîne une élévation des concentrations de statines. Les auteurs ont posé comme hypothèse que cette interaction est à l'origine de l'effet indésirable que l'on a constaté chez la patiente[1].

Référence

1. Prasad GVR, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002;74(8):1200-1.

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Téléphone 613 957-0337
Télécopieur 613 957-0335

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Rédactrices
Ann Sztuke-Fournier, BPharm
Marielle McMorran, BSc, BScPharm

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres EI régionaux et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse cadrmp@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2003. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-13-3F

Affranchissement au tarif postal américain des périodiques payé à Champlain (NY) et ailleurs.

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Santé Canada Health Canada

- Voir page 5 pour l'adresse de retour.
- The english version of this document is available upon request. See page 5 for list of centres.

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments

Notification concernant un effet indésirable présumé dû à un produit pharmaceutique commercialisé au Canada (Vaccins exclus)

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

PROTÉGÉ

A. Données relatives au patient

1. Identification	2. Âge au moment de la réaction	3. Sexe	4. Taille	5. Poids
Numéro de dossier	_____ ou	☐ Homme	_____ pi	_____ lb
Date de naissance JJ MM AAAA		☐ Femme	ou _____ cm	ou _____ kg

B. Effet indésirable

1. Suites de l'effet indésirable (cocher toutes les cases pertinentes)

- ☐ Décès _____ (jj / mm / aaaa)
- ☐ Incapacité
- ☐ Met la vie en danger
- ☐ Malformation congénitale
- ☐ Hospitalisation
- ☐ Besoin d'intervention pour prévenir lésions / invalidités permanentes
- ☐ Hospitalisation prolongée
- ☐ Autre : _____

2. Date et heure de l'effet		3. Date de la présente notification
JJ MM AAAA		JJ MM AAAA

4. Description de l'effet ou du problème

5. Données (tests, analyses de laboratoire) pertinentes (avec les dates (jj / mm / aaaa))

6. Histoire médicale pertinente, y compris les facteurs préexistants (p. ex. allergies, grossesse, consommation de tabac et d'alcool, dysfonctionnement hépatique / rénal)

C. Produit(s) pharmaceutique(s) suspect(s).

(Voir section «Comment déclarer un EIM» au verso)

1. Nom (préciser la teneur indiquée sur l'étiquette et le nom du fabricant, si connus)

N° 1 _____

N° 2 _____

2. Dose, fréquence et voie d'administration	3. Dates du traitement (si inconnues, donner la durée)
N° 1	N° 1 Du (jj / mm / aaaa) - Au (jj / mm / aaaa)
N° 2	N° 2

4. Indications relatives au produit pharmaceutique suspect	5. Effet disparu après arrêt de l'administration ou réduction de la dose
N° 1	N°1 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas
N° 2	N°2 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas

6. N° de lot (si connu)	7. Date d'exp. (si connue)	8. Effet réapparu après réadministration
N° 1 _____	N° 1 (jj / mm / aaaa) _____	N°1 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas
N° 2	N° 2	N°2 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas

9. Médication concomitante (nom, dose, fréquence et voie d'administration) et dates du traitement (jj / mm / aaaa) (exclure le traitement de l'effet)

10. Traitement de l'effet indésirable (médicaments et / ou traitement), avec les dates (jj / mm / aaaa)

D. Déclarant (voir section «Confidentialité» au verso)

1. Nom, adresse et numéro de téléphone

2. Professionnel de la santé?	3. Profession	4. Également déclaré au fabricant?
☐ Oui ☐ Non		☐ Oui ☐ Non

Une déclaration n'équivaut pas à reconnaître que le personnel médical ou le produit a causé ou contribué à causer l'effet indésirable.

SC/HC 4016 (04-02)

Canada